ALTERAÇÕES ESPONTÂNEAS DA BASE DE IMPLANTAÇÃO E DA TÚNICA MÉDIA MUSCULAR DA AORTA DE COBAIAS. ASPECTOS MORFOLÓGICOS SUGESTIVOS DO SEU DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DA FREQÜÊNCIA *

JESUS CARLOS MACHADO

Laboratório de Anatomia Patológica, Instituto Butantan, São Paulo, Brasil

A importância primordial das alterações cárdio-vasculares humanas, justificam meritòriamente o relato das lesões ou formações encontradas nessas localizações. em animais, principalmente nos de laboratório. Assim, quer aspectos vasculares degenerativos espontâneos, quer a presença de nódulos cartilaginosos e ósseos ocasionais, no coração, emergência da aorta e na aorta pròpriamente dita, têm sido relatados freqüente e justamente na literatura.

Hueper (6) descreveu focos cartilaginosos em coração de ratos e camundongos, acentuando a semelhança dos mesmos àqueles encontrados em corações de mamíferos (cavalo, carneiro, búfalo e coelho), aves (galinhas) por Reterer e Lellieve. Kern, Hausotter, Favaro, Greil, Beddard e Mitchell, Stiefel e Benninghoff. Os nódulos localizavam-se no anel fibroso da aorta na porcentagem de 3,3% nos ratos (100 em 3.000) e 1,5% nos camundongos (15 em 1.000). Acrescenta Hueper que êsses dados devem ser mais freqüentes, mas que provàvelmente a menor incidência decorre do fato de por vêzes os cortes não serem felizes, não atingindo a região pretendida. Em outros trabalhos, Hueper (5, 7, 8) descreve-os em coelhos, onde confirma os achados de Vanzetti (15), considerando-os juntamente com êsse autor, como devido a metaplasia normoplástica, ao contrário de Dratschinski (cit. Hueper (6)) que os associou à alteração patológica. Relatou ainda a presença de tecido ósseo, com medula, na aorta de cão. Seegal e Seegal (13) observaram idênticos achados em 1 coelho de 30 estudados. Jaffé e Gavaller (9) descreveram também nódulos cartilaginosos em coração e aorta de ratos. Dentre centenas de ratos utilizados, ora como contrôle, ora servindo às mais diversas experimentações, encontraram em 18 dêles, nódulos cartilaginosos com localizações diversas, no endocárdio, musculatura papilar e base de implantação da aorta, túnica média. Interpretaram os nódulos de localização miocárdica, como

* Trabalho realizado com auxílio do Fundo de Pesquisas do Instituto Butantan.

Recebido para publicação em maio de 1963.

conseqüência de pequenos enfartes instalados por alteração das coronárias. Supuseram Jaffé e Gavaller (9), que "isso se deu porque a musculatura foi danificada por falta de circulação do sangue, formando tecido conjuntivo, e êste, posteriormente, foi transformado em cartilagem que depois se calcificou". Citam os trabalhos de Willem e Sproul (16) que encontraram, também em corações de ratos, focos de fibrose, correlacionados por êles com a esclerose das coronárias que nos casos estudados, sempre foram paralelos à extensão da fibrose. Quanto à interpretação dos focos cartilaginosos na base de implantação da aorta, acentuam ser difícil compreendê-la, acreditando que, talvez, se devam a "alteração focal degenerativa" na musculatura do vaso, se bem que não tivesse sido encontrado nenhum outro foco. Quanto à possibilidade de serem encontrados focos cartilaginosos em outras espécies animais, principalmente nos de laboratório, é admitida, e mesmo sugerida, por Jaffé e Gavaller (9). Acreditam êsses autores que a raridade de tais encontros se deva, provàvelmente, à não realização de estudo sistemático em animais mais idosos. Barasa e Gobetto (4) afirmam de modo geral, que a presença de cartilagem cardíaca é constante em muitas espécies — ruminantes, equídeos, pequenos roedores e insetívoros — inconstante em outros — carnívoros — pequena e inconstante nos primatas ou representando exceções ocorrendo em raríssimos casos — homem.

Pelos trabalhos aqui assinalados observamos que tem sido relatada, ocasionalmente ou de forma mais ou menos sistemática, nas diversas espécies animais, a presença de nódulos cartilaginosos, seja no miocárdio, seja no chamado anel fibroso da aorta. Os diversos autores, segundo a interpretação fisiopatológica dêsses achados, podem ser agrupados da seguinte forma: o primeiro grupo, representado por Vanzetti, Hueper, Barasa e Gobetto, acredita constituir essas formações simples metaplasia normoplástica, enquanto que o segundo grupo, constituído por Dratschinski, Jaffé e Gavaller, Willem e Sproul, interpretam-nas como devidas ora a fatôres tensionais, ora secundários a outras alterações. Jaffé e Gavaller (9) lembram mesmo "a característica especial dos ratos em produzir cartilagem nos processos patológicos". Enquanto Barasa e Gobetto (4) afirmam ser constante o encontro dessas formações em pequenos roedores, Miller (11) afirma não tê-las encontrado quer na musculatura cardíaca, quer na implantação da aorta em seus estudos sôbre miocardites espontâneas em coelhos. Devemos desde já dissociar o que é constante do que é freqüente. O constante pressupõe continuidade e o freqüente descontinuidade. O fato de uma formação apresentar caráter constante não justifica, sòmente por isso, a conclusão de que ela seja anatômica. Há na patologia humana um exemplo análogo, qual seja a Arterioesclerose, que sendo constante em tôdas aortas, em indivíduos acima dos 40 anos, é justamente interpretada como sendo processo degenerativo e não fato anatômico. Devemos lembrar ainda que as artérias dos animais são passíveis de sofrerem processos degenerativos.

No tratado sôbre a "*Patologia especial dos animais de laboratório*", de Ernst Joest, no capítulo sôbre artérias, de Ackerknecht e Krause (3), é relatada a presença de focos cartilaginosos, por vêzes ossificados na túnica média da aorta. Devem-se êsses focos, segundo Ackerknecht e Krause a processo inflamatório-proliferativo que ocasiona a metaplasia. Citam os trabalhos de Spiegel, na aorta de um velho cão de caça e os de Wolkoff na aorta de papagaios. Chamam atenção para a necessidade de proceder-se ao exame histopatológico do material suspeito, porque há "espessamentos hialinos do tecido conjuntivo que podem perfeitamente simular cartilagem". No capítulo sôbre coração, de Ackerknecht (2), citando Weish, comenta a presença de osso ou cartilagem no anel fibroso da aorta de cavalos, bois, porcos e ainda cães e gatos, sem menção a qualquer interpretação patogenética.

Nieberle (12), estudando a arterioesclerose dos animais domésticos, mostra em dois desenhos a presença de metaplasia óssea em aorta de cavalos e lipoidose da íntima com metaplasia cartilaginosa em aorta de papagaio. Tibiriçá (14), estudando a cicatriz do ducto arterioso do boi, descreveu alterações de calcificação "de tôda espécie de fibra" da parede, precedida geralmente de esteatose ou de necrose. Raramente encontrou nessas zonas "processos de homogeinização do tecido conjuntivo proliferado com formação de cavidades (estádio menos raro) seguido de formação de cartilagem e finalmente osso, com sistema de Havers e com medula óssea amarela".

Desta breve análise de vários trabalhos encontrados na literatura, não verificamos a descrição específica de tais achados em cobaias, a despeito da afirmação genérica de Barasa e Gobetto (4) de ser constante em pequenos roedores. Ainda mais, que houve da parte dos pesquisadores ausência de estudo sistemático do processo, nos pequenos roedores e que a descrição dos mesmos se refere, de modo geral, a casos fortuitos revelando casuística inexpressiva, levando autores como Jaffé e Gavaller (9), a acentuar dever ser mais freqüente se melhor estudados. Finalmente, devido à ausência de cortes sistemáticos, não há a verificação documentada de possíveis alterações pregressas mostrando a evolução de tais processos, dificultando a exata interpretação fisiopatológica dos mesmos.

Pretendemos, neste trabalho, não só demonstrar que também em cobaias ocorre a presença dessas alterações na média da aorta próxima à sua base de implantação no miocárdio, mas também que a incidência destas alterações patológicas, em cobaias, diferem significativamente das outras espécies, até aqui estudadas. Ainda mais que, o estudo sistemático dessa região, demonstra a possibilidade de se observar alterações pregressas que possibilitam provável interpretação fisiopatológica do início e evolução do processo.

Material e métodos

Em trabalho que realizamos sôbre o quadro anátomo-patológico apresentado por cobaias inoculadas com *Mycobacterium tuberculosis* (em colaboração com a Secção de Bacteriologia do Instituto Butantan — Dra. Jandyra P. do Amaral), procedemos a cortes sistemáticos do coração, abrangendo a emergência da aorta. Examinamos dessa forma, o coração e aorta de 90 cobaias subdivididas em três grupos: 1 — contrôle (10 cobaias); 2 — grupo inoculado subcutâneamente com *Mycobacterium tuberculosis* (58 cobaias); 3 — grupo vacinado prèviamente com BCG por via oral e posteriormente inoculado subcutâneamente com *Mycobacterium tuberculosis* (22 cobaias). O coração foi cortado à altura da emergência da aorta, ao meio, no sentido do maior eixo, e totalmente incluído em parafina. Três a quatro cortes de 7 micra foram estudados para cada bloco e corados pela hematoxilina-eosina.

Resultados

O estudo dêsse material revelou, indistintamente, nos três grupos de cobaias, a existência de alterações degenerativas com grande freqüência (Tabela 1), sem qualquer substrato inflamatório pregresso, tanto na base de implantação como na média muscular.

Observa-se que inicialmente aparece um espessamento localizado do colágeno, na base de implantação que se confunde com área hialinizada que compromete também a média muscular (Fig. 1). Por vêzes, a hialinização adquire aspecto cartilaginóide, ocupando extensa área (Fig. 2). Nas cobaias mais idosas — acima de 360 dias de idade (Tabela 4) — notamos a presença já de áreas cartilaginosas de matriz basófila, ora em meio a área hialinizada (Fig. 3), ora ao lado de área osteóide (Fig. 4). A figura 5 revela aspecto transicional de zona cartilaginosa para típica trave óssea, notando-se pequeno capilar neoformado. Achados ocasionais de nódulos sem aspectos transicionais pregressos são revelados pela figura 6. Êsses aspectos foram encontrados em cobaias dos três grupos acima referidos.

TABELA 1

Degeneração hialina isolada	30 casos
Nódulo cartilaginoso isolado	7 "
Nódulo cartilaginoso + Ossificação	1 "
Total de casos	38 "
Total de cobaias	90
Porcentagem de	40,2%

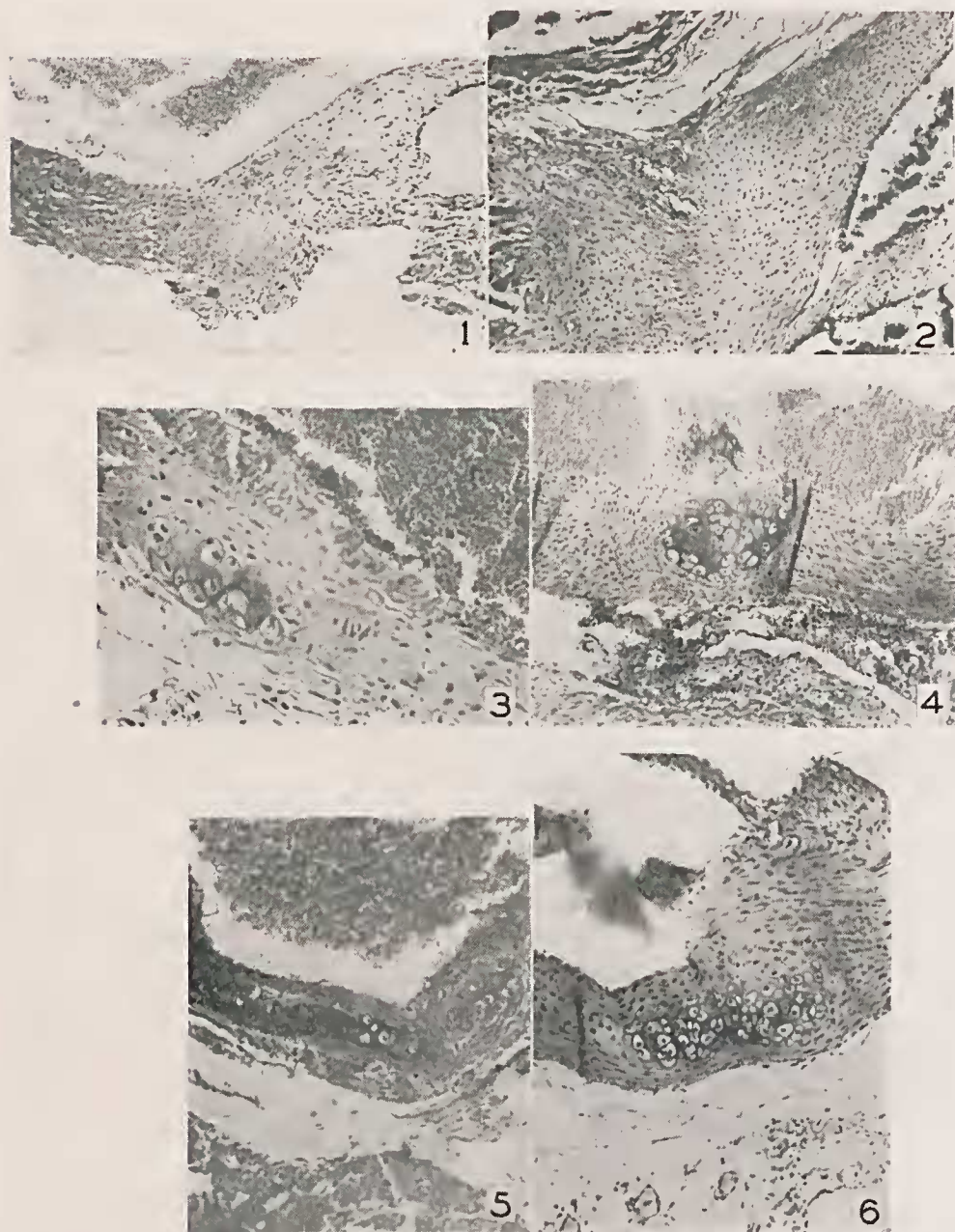
TABELA 2

Degeneração hialina isolada	30 casos
Tôtal de cobaias estudadas	90
Porcentagem de	33,3%

TABELA 3

Nódulo cartilaginoso (com ou sem ossificação)	8 casos
Total de cobaias estudadas	90
Porcentagem de	8,8%

TABELA 4 — CASOS COM AS LESÕES OBSERVADAS SEGUNDO A IDADE DAS COBAIAS

Idade (dias)	Hialinização base implantação	Hialinização média aorta	Cartilagem hialina	Cartilagem calcificada	Ossificação
Até 80 dias	+	—	—	—	—
De 80 a 150	++	+	—	—	—
De 150 a 360	+	++	+	+	—
De 360 a 520	+	+	+	+	+

Figs. 1 a 6 — Cortes histológicos de aorta de cobaias.

Discussão

A observação puramente morfológica do quadro apresentado pelas diversas cobaias nos sugere que estas lesões degenerativas têm caráter progressivo, de acôrdo com a idade das cobaias. Inicia-se como simples degeneração hialina localizada das fibras colágenas, comprometendo também a média muscular da aorta, evoluindo para tecido cartilaginóide, constituindo posteriormente típicos nódulos cartilaginosos com metaplasia óssea final. Essa interpretação só é possível analisando-se cortes sistemáticos de grande número de animais, pôsto que o encontro de aspectos fortuitos isolados, como o da figura 6, não nos poderia fornecer subsídios para essa interpretação, o que geralmente ocorre, com a maioria dos trabalhos que encontramos a êsse respeito. Além do que, a grande freqüência dos nossos achados (Tabelas 1, 2, 3) deve-se à sistematização do estudo.

O encontro dessas alterações nos três grupos de cobaias afasta possível etiologia tuberculosa, mesmo porque não se observaram lesões inflamatórias específicas ou inespecíficas nesses locais. Êste fato é corroborado pelas observações de Jaffé e Gavaller (10) nos seus 18 casos de ratos, onde verificaram o aparecimento de lesões indistintamente, tanto nos animais contrôle como nos de experimentação e ainda pelos achados de Willens e Sproúl (16) em corações de ratos.

Êsses aspectos morfológicos das lesões da média muscular, sem comprometimento da íntima e adventícia, assemelha-se, a nosso ver, à médio-esclerose de Mönckberg das artérias da extremidade, e mais de longe, com as escleroses funcionais da média das artérias útero-ovarianas, segundo a descrição dêsses processos por C. Benda (cit. Aschoff).

C. Benda (1) admite para a médio-esclerose de Mönckberg, além dos transtôrnos metabólicos, um fator tensional, representado pela "sobrecarga estática que pesa sôbre as extremidades inferiores". Hueper (6) também crê para os animais uma etiologia devido a fatôres tensionais. Acreditamos também, pela ausência de lesões inflamatórias e de focos necróticos na musculatura (como se obtém experimentalmente pela Adrenalina e Vigantol — Aschoff (1)), essa hialinização inicial deva-se a fatôres tensionais que desencadeiam o processo. Pode êle chegar até a ossificação se a cobaia atingir tempo de vida compatível.

Dessa forma, as observações dêste trabalho, registradas em aorta de cobaias, nos permitem descrever não só a presença de nódulos cartilaginosos e traves ósseas em tal espécie, com incidência bem maior do que aquelas citadas em outras espécies, bem como através documentação de aspectos morfológicos sugestivos da evolução de tal processo.

Resumo

Em cobaias normais, ou inoculadas com *Mycobacterium tuberculosis* ou com BCG, foi observada a presença de nódulos cartilaginosos e traves ósseas na média da aorta, logo após a emergência do miocárdio. Verificou-se ainda que a ocorrência destas lesões em cobaias é superior a de outras espécies estudadas por outros autores. É discutida a origem e evolução dêste processo patológico.

Summary

The presence of cartilagenous nodules and bone trabeculae in the muscularis media of the aorta, immediately after the emergence of the pericardium, was found in normal guinea-pigs and in guinea-pigs injected with BCG or with *Mycobacterium tuberculosis*. The observed incidence of these lesions in guinea-pigs was found to be greater than the observed occurrence of the same pathological process in other animal species, as reported by previous authors. The origin and evolution of this process is discussed.

Bibliografia

1. *Aschoff, L.* — *Tratado de Anatomia Patológica*, Ed. Labor S.A., 1934.
2. *Ackerknecht, E.* — *Spez. Pathologie der Haustire*, vol. IV, pg. 323 (Berlin — Verlagbuchhandlung von Richard Schoetz), 1925.
3. *Ackerknecht, E.* u. *Krause, C.* — *Spez. Pathologie der Haustiere*, vol. V, pg. 58 (Berlin — Verlagbuchhandlung von Richard Schoetz), 1929.
4. *Barasa, A.* e *Gobetto, A.* — *Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria*, vol. XI, 1958.
5. *Hueper, W. C.* — *Arch. Path.*, **20**:708, 1935.
6. *Hueper, W. C.* — *Arch. Path.*, **27**:466, 1939.
7. *Hueper, W. C.* — *J. A. Vet. M. A.*, **101**:493, 1942.
8. *Hueper, W. C.* — *Arch. Path.*, **39**:89, 1945.
9. *Jaffé, R.* e *Gavaller, B.* — *Pathologie der Laboratoriumstiere*, pgs. 6/12 (Berlin. Göttingen, Heidelberg), 1958.
10. *Jaffé, R.* e *Cavaller, B.* — *Rev. Fac. Med. Caracas*, **2**:3, 1956.
11. *Miller, C. P.* — *J. Exp. Med.*, **40**:543, 1924.
12. *Nieberle, K.* — *Lehrbuch der Spez. Pathologischen Anatomie der Haustiere*, pg. 42, 3ª ed. (Verlag von Gustav Fisher in Jena), 1949).
13. *Seegal, B. C.* and *Seegal, D.* — *Arch. Path.*, **6**:73, 1927.
14. *Tibiriçá, P. Q. T.* — *Anais da Fac. de Med. S. Paulo*, vol. **4**:157, 1929.
15. *Vanzetti, E.* — *Arch. Ital. Biol.*, **56**:265, 1911.
16. *Willens, S. L.* and *Sproul, E. E.* — *Am. J. Path.*, **14**:117, 1938.